

# Avaliação da atividade antibacteriana e moduladora dos extratos metanólico e hexânico da folha de *Allium cepa*

Evaluation of the Antibacterial and Modulating Activity of Methanolic and Hexanic Extracts of the *Allium Cepa*

Evaluación de la actividad antibacteriana y moduladora de los extractos metanol y hexano de la hoja de *Allium cepa*

Ana J. F. Cruz MD<sup>1</sup>, Israel P. Brito MD<sup>1</sup>, Maria A. F. Sobral MD<sup>1</sup>, Amanda T. L. Sousa MD<sup>1</sup>, Erivania F. Alves MD<sup>1</sup>, Raul S. Andreza MD<sup>1</sup>, Sarah S. Ferreira MsC<sup>1</sup>, Roberta O. Costa MsC<sup>1</sup>, Fernando G. Figueredo MsC<sup>1</sup>, Tássia Tam Guedes MsC<sup>1</sup>, Rakel O. Macêdo MD<sup>1</sup>, Tatianne R. G. Ribeiro PhD<sup>1</sup>, Livia MG Leandro M. D.<sup>1</sup>, Cícera D. M. Oliveira MsC<sup>2</sup>, Saulo R. Tintino PhD<sup>2</sup>, Maria S. Costa MD<sup>2</sup>, Pedro E. A. Aquino MsC<sup>3</sup>

Recibido: 12 de marzo de 2015 • Aceptado: 11 de septiembre de 2015

Doi: [dx.doi.org/10.12804/revsalud14.02.2016.04](https://doi.org/10.12804/revsalud14.02.2016.04)

Para citar este artículo: Cruz FJA, Brito IP, Sobral FMA, Sousa LAT, Alves EF, Andreza RS, et al. Avaliação da atividade antibacteriana e moduladora dos extratos metanólico e hexânico da folha de *Allium cepa*. Rev Cienc Salud. 2016;14(2):191-200. doi: [dx.doi.org/10.12804/revsalud14.02.2016.04](https://doi.org/10.12804/revsalud14.02.2016.04)

## Resumo

**Introdução:** A resistência bacteriana tem crescido significativamente nos últimos tempos, tornando-se imprescindível a busca por novos alvos terapêuticos. Nesse contexto, compostos bioativos presentes em algumas plantas medicinais podem apresentar várias atividades biológicas, como ação antimicrobiana. *Allium cepa* conhecida popularmente como cebola é utilizada de maneira etnofarmacológica há muito tempo para o tratamento de diversas enfermidades: tuberculose, diabetes, hipertensão, reumatismo e assim por diante. **Objetivo:** O principal objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade antimicrobiana e modulatória dos extratos metanólico e hexânico das folhas *A. cepa* frente às cepas de bactérias padrões e multirresistentes. **Materiais e métodos:** Pelos métodos de microdiluição e modulação com antibióticos. **Resultados:** Os resultados deste estudo demonstraram uma variação no CIM (Concentração Inibitória Mínima) de 128 a  $\geq 1024$   $\mu\text{g/mL}$  dos extratos metanólico de *A. cepa* (EMAC) e hexânico de *A. cepa* (EHAC). Na modulação com os aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina) observaram-se efeitos sinérgicos e antagônicos dos extratos EHAC e EMAC frente às cepas *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* de linhagem multirresistente. Novas pesquisas são necessárias para uma possível utilização das plantas medicinais combinadas com os antimicrobianos

1 Faculdade Leão Sampaio, Curso de Graduação em Biomedicina.

2 Universidade Regional do Cariri (URCA), Departamento de Química Biológica.

3 Universidade Federal do Ceará, Departamento de Fisiologia e Farmacologia.

Correspondência: Cícera Datiane de Moraes Oliveira, correio eletrônico: [datianemoraes@hotmail.com](mailto:datianemoraes@hotmail.com)

frente às linhagens patogênicas. *Conclusão*: Através desses resultados sugere-se que os produtos naturais representam fontes promissoras no combate à resistência bacteriana.

*Palavras-chave*: *Allium cepa*, Atividade antimicrobiana, C.I.M., Efeito modulatório, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*.

### *Abstract*

*Introduction*: Bacterial resistance has grown significantly in recent years, making the search for new antibiotics imperative. Bioactive compounds in some medicinal plants may exhibit various biological activities as antimicrobial activity. *Allium cepa*, popularly known as onion, is ethnopharmacologically used for treating various diseases, such as tuberculosis, diabetes, hypertension and rheumatism; it is also considered a powerful bactericide. *Objective*: The main objective of this study was to evaluate the antimicrobial and modulating activity of methanol and hexane extracts of *A. cepa* against the strains of multiresistant bacteria. *Materials and methods*: Microdilution and modulation of antibiotics. *Results*: The results showed a variation in the MIC (Minimum Inhibitory Concentration) from 128 to  $\geq 1024\mu\text{g} / \text{mL}$  between *A. cepa* methanol (EMAC) and *A. cepa* hexane (EHAC) extracts. Modulation with aminoglycosides (gentamicin and amikacin) have proved to have antagonistic effects of the extracts sinérgico EHAC and EMAC against strains of multiresistant *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. Further research is needed related to the use of medicinal plants combined with antimicrobials against pathogenic strains. *Conclusion*: Through these results it can be inferred that natural products could constitute a promising source for combating bacterial resistance.

*Keywords*: *Allium cepa*, Antimicrobial activity, M.I.C., Modulatory effect, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*.

### *Resumen*

*Introducción*: la resistencia bacteriana ha crecido significativamente en los últimos años, por lo que es necesaria la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas. En este contexto, los compuestos bioactivos presentes en algunas plantas medicinales pueden tener diversas actividades biológicas, tales como la acción antimicrobiana. *Allium cepa*, conocida como la cebolla, es utilizada, popularmente de forma etnofarmacológica para el tratamiento de diversas enfermedades tales como la tuberculosis, la diabetes, la hipertensión, el reumatismo y así sucesivamente. *Objetivo*: el objetivo de este estudio fue evaluar la actividad antimicrobiana y moduladora de extractos de metanol y hexano de *Allium cepa* frente a las cepas de bacterias y normas multirresistentes. *Materiales y métodos*: por los métodos microdilución y modulación con antibióticos. *Resultados*: los resultados mostraron una variación de MIC (concentración mínima inhibitoria) de 128 a  $\geq 1024\mu\text{g} / \text{mL}$  dos extractos metanólicos *A. cepa* (EMAC) y hexano de *A. cepa* (EHAC). En la modulación con aminoglucósidos (amikacina y gentamicina), se observaron efectos sinérgicos y antagónicos de EHAC y EMAC, frente a las cepas de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* multirresistente. Se necesitan nuevas investigaciones para un posible uso de plantas medicinales combinadas con la cara antimicrobiana de las cepas patógenas. *Conclusión*: a partir de estos resultados, se sugiere que los productos naturales son fuentes prometedoras en la lucha contra la resistencia bacteriana.

*Palabras clave:* *Allium Cepa*, actividad antimicrobiana, M.I.C., efecto modulador, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*.

### Introdução

Diversas espécies de plantas medicinais são utilizadas como fitoterápicos pela população (1). Essa prática vem sendo passada por gerações há muito tempo, preservando o seu uso. Mesmo com a chegada dos fármacos sintetizados, a utilização dos fitoterápicos ainda ganham notória atenção por parte dos pesquisadores e profissionais de saúde (2).

O uso indiscriminado dos antibióticos favoreceu a disseminação de bactérias resistentes (3). Alguns microrganismos como *Staphylococcus aureus* que são caracterizadas por serem causadores de infecção hospitalar, já apresentam um perfil de resistência a várias classes de antibióticos (4). *Escherichia coli* conhecida por propiciar infecções do trato urinário, também apresenta resistência aos antibióticos, como o grupo das quilononas (5).

Por conta desse problema de saúde pública, a busca por novos fármacos encontrou respaldo nas pesquisas de plantas medicinais com atividade antimicrobiana (6). Esse interesse por novos antibióticos provenientes das plantas apresenta alternativa que comporta menos custo e efeito eficaz, uma vez que o princípio ativo poderá retardar ou inibir a replicação bacteriana (7). Popularmente é comum a associação das plantas medicinais com os medicamentos convencionais; isso resulta na intensificação, ou inibição do efeito terapêutico, conseqüentemente, interferindo na resposta esperada.

A espécie vegetal *Allium cepa*, conhecida como cebola, é muito usada como condimento, sendo acompanhado em diversos preparos. Além disso, a cebola possui constituintes químicos que despertam o interesse da indústria farmacêutica, como a quercetina (8). A cebola é conhecida por ser utilizada de forma empírica,

como alternativa terapêutica; auxiliando no tratamento de diversas enfermidades.

O principal objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade antibacteriana e moduladora dos extratos metanólico e hexânico da folha *A. cepa*, frente às cepas de bactérias padroese multirresistentes (*E. coli* e *S. aureus*). Como também realizar a prospecção fitoquímica a fim de detectar os compostos bioativos presentes nos extratos.

### Materiais e métodos

*Material vegetal:* As folhas de *A. cepa* foram coletadas no mês de setembro de 2014, no sítio Brejinho localizado no município de Barbalha-Ceará, Brasil, onde utilizou-se as folhas frescas para preparação do extrato.

*Material bacteriano:* Os microrganismos utilizados nos testes foram obtidos através do Laboratório de Microbiologia e Biologia Molecular (LMBM) da Universidade Regional do Cariri (URCA). Utilizou-se as linhagens padrão de bactérias *E. coli* ATCC 25922; *S. aureus* ATCC 25922; multirresistentes da espécie *E. coli* 27 e *S. aureus* 358 (tabela 1). Antes dos ensaios, as linhagens foram cultivadas a 35 °C por 24 horas em *Brain Heart Infusionbroth*– BHI (Difco Laboratories Ltda).

*Preparação dos extratos metanólico e hexânico:* Para preparação dos extratos, as folhas frescas que foram coletadas, foram submersas em solvente metanólico (teor de 99,8 %) e hexânico (teor de 95 %) separadamente por 72h. Após esse período, o efluente foi filtrado em papel filtro para separação dos resíduos sólidos e concentrado em condensador rotativo a vácuo e banho-maria (model Q-214M2. Quimis, Brazil), obtendo-se rendimentos dos extratos brutos apresentados (9). Para os testes foram utilizadas soluções preparadas a partir dos extratos sob uma concentração de 10 mg/mL,

Tabela 1. Origem bacteriana e perfil de resistência a antibióticos

Bacteria	Origem	Resistência a antibióticos
<i>Staphylococcus aureus</i> (SA 358)	Feridacirúrgica	Oxa, Gen, Tob, Ami, Ca, Neo, Para, But, Sis, Net
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25922	Sensível
<i>Escherichia coli</i> (EC 27)	Feridacirúrgica	Ast, Ax, Amp, Ami, Amox, Ca, Cfc, Cf, Caz, Cip, Clo, Im, Can, Szt, Tet, Tob
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 10536	Sensível

Ast-Azitimicina; Ax- Amoxicilina; Amp-Ampicilina; Ami-Amicacina; Amox-Amoxilina, Ca-Cefalexina; Cfc- cefaclor; Cf- Cefalotina; Caz-Ceftazidima; Cip-Ciprofloxacino; Clo –Clorafenicol; Im- Imipenem; Can-Canamicina; Szt-Sulfametoxazol, Tet-Tetraciclina; Tob- Tobramicina; Oxa- Oxacilina; Gen-Gentamicina; Neo- Neomicina; Para- Paramomicina; But- Butirosina; Sis-Sisomicina; Net- Netilmicina.

Fonte: elaboração própria.

dissolvidos em DMSO (dimetil sulfoxido), em seguida diluídos com água destilada para uma concentração de 1024 µg/mL.

*Teste de atividade antibacteriana:* A CIM (concentração inibitória mínima) foi determinada em ensaio de microdiluição em caldo (NCCLS, 2003) utilizando-se um inóculo de 100 µL de cada linhagem, suspensas em caldo BHI que apresentara uma concentração de 105 UFC/mL em placas de microtitulação com 96 poços, com diluições em série 1/2. Em cada poço foi adicionado 100µL de solução de cada extrato. As concentrações finais dos extratos foram variadas entre 512 – 8 µg/mL. Para os controles serão utilizados os antibióticos padrões ampicilina, gentamicina (Sigma) cujas concentrações finais variaram entre 512 µg/mL – 8,0 µg/mL.

As CIM foram registradas como as menores concentrações para a inibição do crescimento. Para evidenciá-las, foi preparada uma solução indicadora de resazurina sódica (Sigma) em água destilada estéril na concentração de 0,01 % (p/v). Após a incubação, 20 µL da solução indicadora foram adicionados em cada cavidade e as placas passarão por um período de incubação de 1 hora em temperatura ambiente. A mudança da coloração azul para rosa é devido à redução

da resazurina, que indica o crescimento bacteriano, auxiliando a visualização da C.I.M (10). Esta é definida como a menor concentração capaz de inibir o crescimento microbiano, evidenciado pela cor azul inalterada.

*Execução do teste de Modulação e Leitura dos Ensaio:* Os extratos foram misturados em caldo BHI 10 % em concentrações subinibitórias, obtidos e determinados após a realização de teste de avaliação da CIM, sendo que para o teste de modulação a concentração da solução de extrato foi reduzida 8 (oito) vezes (CIM/8). A preparação das soluções de antibióticos foi realizada com a adição de água destilada estéril em concentração dobrada (1024µg/mL) em relação à concentração inicial definida e volumes de 100µL diluídos seriadamente 1:1 em caldo BHI 10 %. Em cada cavidade com 100µL do meio de cultura conteve suspensões bacteriana diluída (1:10). Os mesmos controles utilizados na avaliação da CIM para os extratos foram utilizados durante a modulação (11). As placas preenchidas foram incubadas a 35 °C por 24 horas e após esse período a leitura foi evidenciada pelo uso da resazurina como citado anteriormente no teste de determinação da CIM.

*Análise Estatística dos resultados de microbiologia:* Os ensaios foram feitos em triplicata, e expressos em média geométrica, já que a leitura das amostras foi feita através de observação visual da mudança de coloração das mesmas. A análise estatística foi aplicada à análise de variância de duas vias seguida pelo teste de Bonferroni utilizando o software *Graph Pad Prism 5.0*.

### Resultados e discussão

Após a realização do teste de Concentração Inibitória Mínima (CIM) com as bactérias *E. coli* e *Staphylococcus aureus* foram obtidos resultados CIM ( $\geq 1024 \mu\text{g/mL}$ ) tanto nas cepas padrões como multirresistentes de *E. coli*. O mesmo aconteceu com as cepas multirresistente de *S. aureus*. Em relação à linhagem padrão *S. aureus* obteve-se resultados de  $128 \mu\text{g/mL}$  para o extrato hexânico apresentando uma melhor C.I.M quando

comparado com o extrato metanólico que obteve uma C.I.M de  $256 \mu\text{g/mL}$  (tabela 2).

O efeito da associação dos produtos com os aminoglicosídeos é mostrado na tabela 3 e nas figuras 1 e 2. Pode-se evidenciar que houve sinergismo entre o EMAC frente às cepas de *S. aureus* 358 em associação com a amicacina e com a *E. coli* 27 em associação com a gentamicina, o mesmo aconteceu com o EHAC correlacionado com a amicacina contra as cepas de *E. coli* 27 ( $p < 0,000,1$ ).

No entanto houve antagonismo do EHAC para *S. aureus* 358 em ambos antibióticos e nenhum efeito observado com a associação da gentamicina para cepas de *E. coli* 27. O EMAC também mostrou antagonismo entre amicacina com a *E. coli* 27, e a gentamicina com a *S. aureus* 358.

Tabela 2. Concentração inibitória mínima (CIM) ( $\mu\text{g/mL}$ ) dos extratos metanólico e hexânico da folha *Allium cepa*

Bactéria	EHAC	EMAC
<i>E. coli</i> -10536	$\geq 1024 \mu\text{g/mL}$	$\geq 1024 \mu\text{g/mL}$
<i>E. coli</i> -27	$\geq 1024 \mu\text{g/mL}$	$\geq 1024 \mu\text{g/mL}$
<i>S. aureus</i> - 25922	$128 \mu\text{g/mL}$	$256 \mu\text{g/mL}$
<i>S. aureus</i> -358	$\geq 1024 \mu\text{g/mL}$	$\geq 1024 \mu\text{g/mL}$

EHAC - Extrato Hexânico e EMAC - Extrato metanólico da folha *A. cepa*

Fonte: elaboração própria.

Tabela 3. Concentração inibitória mínima ( $\mu\text{g/mL}$ ) de aminoglicosídeos na ausência e presença do Extrato Metanólico e Hexânico da folha *Allium cepa*

	<i>S. aureus</i> - 358 EHAC EMAC Controle		
Amicacina	$1250 \mu\text{g/mL}$	$312,5 \mu\text{g/mL}$	$625 \mu\text{g/mL}$
Gentamicina	$1250 \mu\text{g/mL}$	$1250 \mu\text{g/mL}$	$78,12 \mu\text{g/mL}$
	<i>E. coli</i> -27 EHAC EMAC Controle		
Amicacina	$156,25 \mu\text{g/mL}$	$625 \mu\text{g/mL}$	$312 \mu\text{g/mL}$
Gentamicina	$625 \mu\text{g/mL}$	$156,25 \mu\text{g/mL}$	$625 \mu\text{g/mL}$

EHAC - extrato hexânico e EMAC - extrato metanólico da folha *A. cepa*

Fonte: elaboração própria.

Tabela 4. Prospecção fitoquímica dos compostos secundários e o grau de intensidades encontrados nos extratos Hexânico e Metanólico da folha *Allium cepa*

Prospecção Fitoquímica EMAC EHAC

Antocianinas / Antocianidinas++

Leucoantocianidas/Catequinas/Flavonas++

Flavonóides/ Flavonóis/ Flavanonóis++

Flavanonas/Xantonas/ Flavonóis++

Fenóis++

Taninos++

Alcaloides-

EMAC - Extrato metanólico da folha de *A. cepa* e EHAC - Extrato Hexânico

Fonte: elaboração própria.

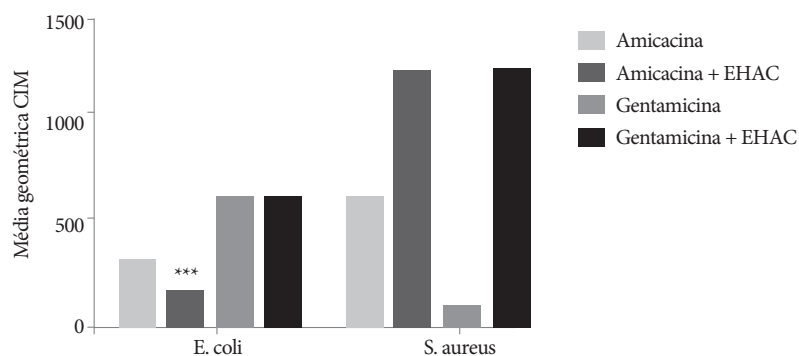


Figura 1. Concentração inibitória mínima ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) de aminoglicosídeos na ausência e presença do EHAC

*Escherichia coli* 27, *Staphylococcus aureus* 358. EHAC - extrato hexânico da folha *Allium cepa*. \*\*\* valor estatístico significante  $p < 0,001$ .

Fonte: elaboração própria.

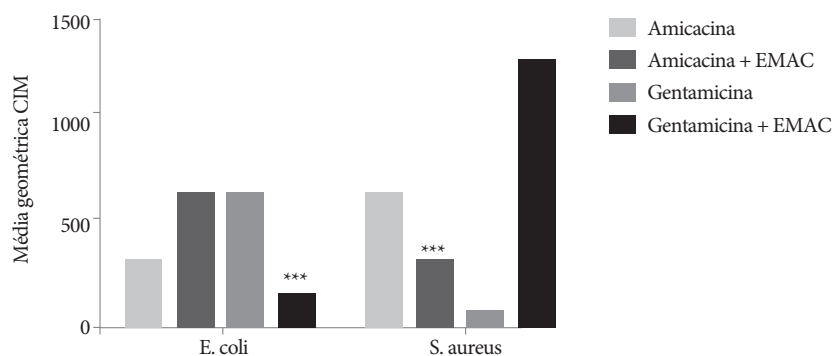


Figura 2. Concentração inibitória mínima ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) de aminoglicosídeos na ausência e presença do EMAC.

*Escherichia coli* 27, *Staphylococcus aureus* 358. EMAC - Extrato metanólico da folha de *Allium cepa*. \*\*\* Valor estatístico significante  $p < 0,001$ .

Fonte: elaboração própria.

Os testes fitoquímicos foram realizados segundo metodologia proposta por Matos, onde se verifica a partir de diluições dos extratos a presença ou ausência de metabólitos com a adição de reagentes específicos (tabela 4) (12).

Dentre as classes de substâncias evidenciadas pela prospecção fitoquímica destacou-se a presença de diferentes metabólitos secundários, sendo estes demonstrados na tabela 3. O conhecimento das substâncias químicas presentes nas plantas é essencial para o direcionamento de futuras pesquisas (13). Os metabólitos secundários apresentam várias classes sendo os principais terpenóides, compostos fenólicos e alcaloides (14).

A presença de compostos como flavonóides já foram evidenciadas nas folhas da *A. cepa*, tendo portando a confirmação deste assim como outras substâncias na prospecção fitoquímica realizada nesta pesquisa (15).

Os flavonóides são compostos que apresentam grande interesse para a indústria farmacêutica, por apresentarem várias atividades destacando ação antimicrobiana. Entre as subclasses presentes nos flavonóides encontrou-se alguns como flavonóis, flavonas e flavanononas. Sua atividade antibacteriana ocorre certamente pela sua aptidão de formar complexos com proteínas solúveis que se vinculam a parede celular bacteriana. Outra ação dos flavonóides é de também causar rompimento na membrana plasmática dos microrganismos com consequência lise e morte (16-19).

Compostos como tanino são conhecidos por também demonstrarem atividade antimicrobiana, seu mecanismo de ação consiste em hidrolisar a ligação éster do ácido gálico, auxiliando no combate contra as infecções bacterianas. Experimento realizado demonstrou que moléculas de tanino apresentaram uma forte ação antibacteriana e fúngica (19).

Apesar dos produtos metabólicos secundários exercerem uma atividade antibacteriana, a maior parte das moléculas apresenta apenas uma pequena ação antimicrobiana e um espectro de ação delimitado. Entretanto quando estes são associados com os antibióticos podem atuar modulando, potencializando ainda mais o efeito esperado do mecanismo de ação. Assim como alterando a resistência bacteriana frente a alguns antibióticos, consequentemente diminuindo a dose necessária da utilização dos antimicrobianos, tendo por fim um resultado efetivo (20).

A combinação entre os antibióticos podem acarretar em diferentes resultados, como o antagonismo que ocorre quando um antimicrobiano diminui a ação de outro. Consequentemente esse efeito atribui-se pelos compostos quelantes encontrados tanto nos antimicrobianos como nos princípios ativos dos extratos, podendo diminuir o efeito de um ou de outro. Relatos sobre antagonismo já foram descritos entre a associação de antibióticos e com produtos de origem naturais (21-23). Este efeito requer atenção, tendo em vista que o uso empírico de plantas medicinais correlacionado com o antibiótico terapia pode causar uma interferência na eficácia do medicamento (24).

A atividade antibacteriana dos extratos aquoso das espécies *A. sativum*, *A. fistulosum* e *A. cepa*, frente a cinco cepas bacterianas de relevância na indústria alimentícia, dentre os resultados a *A. cepa* foi a que mais apresentou atividade antimicrobiana sobre as cepas *E. coli*, *Salmonella* spp., e *Bacillus cereus*. Resultados similares foram observados neste trabalho frente às cepas *E. coli* multirresistente em associação com os aminoglicosídeos, amicacina e gentamicina (25).

Estudos relacionados com atividade antibacteriana com plantas medicinais e o sinergismo com fármacos vêm tornando-se cada vez mais frequente. Já que esta associação pode servir

de auxílio como uma nova estratégia para tratamento de quadros de infecções. Essa combinação pode ser feita em casos em que o antibiótico sozinho não apresenta uma boa eficácia sobre determinada linhagem bacteriana (26). Trabalhos sobre a combinação de produtos naturais com as drogas de escolha muitas vezes apresentam resultados gratificantes (27). Como foi observado o efeito sinérgico da combinação dos antibióticos cefalexina e norfloxacin com o extrato da goiabeira sobre as cepas de *S. aureus* proveniente de origem humana e bovina (28).

Muitas pesquisas ratificam que óleos essenciais assim como extratos podem atuar alterando a atividade antibacteriana, consequentemente essa modificação acarreta na diminuição da concentração necessária para a inibição do crescimento do microrganismo. Trabalhos com *Costus arabicus*, *Croton camptetris* A., *Ocimum gratissimum* L., *Cordia verbenaceae* D.C., comprovam o que foi descrito acima. Essa aptidão se dar pelo fato dos compostos naturais atuarem modificando a ação dos antimicrobianos, fato este que é comprovado nas pesquisas que correlacionam extratos de plantas com as drogas sintéticas; essa associação pode acarretar tanto na inibição da bomba

de efluxo, revertendo à resistência bacteriana, assim como atuando na modificação da permeabilidade da membrana celular, facilitando a entrada do fitoterápico (22, 24, 29, 30).

Associação dos extratos de plantas com as drogas sintéticas podem atuar afetando apenas um único alvo, assim como vários outros alvos no microrganismo. Portanto a combinação dos diferentes compostos terapêuticos pode agir contribuindo de uma forma sinérgica agonista (31).

### Conclusão

Através deste estudo foi demonstrado que o extrato hexânico e metanólico das folhas frescas da *A. cepa* apresenta atividade antibacteriana e moduladora de aminoglicosídeos, comprovando o uso empírico desta espécie, na medicina popular. Além disso, foram determinados os compostos Leucoantocianidas, Catequinas, Flavonas, Antocianinas, Flavonóides, Flavonóis, Flavanonóis, Antocianidinas, Flavononas, Xantonas, Flavonóis, Fenóis e Taninos na análise fitoquímica, servindo como base para o desenvolvimento de novos experimentos que poderão verificar mais especificamente quais metabólitos em associação estão atuando em ação sinérgica ou antagônica.

### Referências

1. Bagatini DM, Silva FCA, Tedesco BS. Uso do sistema teste de *Allium cepa* como bioindicador de genotoxicidade de infusões de plantas medicinais. Rev Bras Farmacogn. 2007;17(3):444-7.
2. Costa CGF, Nunes PCF. Mapeamento etnofarmacológico e etnobotânico de espécies de cerrado, na microrregião de Patos de Minas. Rev Int. 2010;7(2):93-111.
3. Kieny JM, Park YH. Novel multiplex PCR for the detection of the *Staphylococcus aureus* superantigen and its application to raw meat isolates in Korea. Int J Food Microbiol. 2012;117(1):99-105.
4. Moraes MG, Costa GAF, Oliveira GT, Alves LF, Ferreira JMS, Lima LARS. Avaliação da atividade antibacteriana do extrato etanólico e das frações obtidas do fruto maduro de *Solanum* sp. Frente à bactéria gram positiva metilina-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Rev. BBR. 2013;2(2):114-6.
5. Trigo TES. Infecção do trato urinário e resistência aos antimicrobianos. [Dissertação requisito mestre]. [Aveiro]: Universidade de Aveiro, 2012.
6. Garvil PM, Rosa AAG, Silva BR, Silveira PA. Ação Antimicrobiana do óleo de *Melaleuca (Melaleuca alternifolia)*. Revista E-RAC. 2013;3(1):170-5.



7. Santos CJ, Filho CDC, Barros FT, Guimarães GA. Atividade antimicrobiana in vitro dos óleos essenciais de orégano, alho, cravo e limão sobre bactérias patogênicas isoladas de Vôlei. Ciências Agrárias. 2011;32(4):1557-64.
8. Almeida A, Suyenaga ES. Pharmacological effect of garlic (*Allium sativum*L.) and onion (*Allium cepa*L.) on the cardiovascular system: literature review. Nutrire Rev Soc Bras Aliment Nutr. 2009;34(1):185-97.
9. Brasileiro BG, PizzioloVR, Raslan DS, Jamal CM. Antimicrobial and cytotoxic activities screening of some Brazilian medicinal plants used in Governador Valadares district. Rev. Bras Cienc Farm. 2006;42(2):195-202.
10. Javadpour MM, Juban MM, Lo WC, Bishop SM, Alberty JB, Cowell SM, et al. De novo antimicrobial peptides with low mammalian cell toxicity. J Med Chem. 1996;39(16):3107-13.
11. Coutinho MDH, Costa JGM, Lima EO, Falcão SVS, Siqueira JRJP. Herbal therapy associated with antibiotic therapy: potentiation of the antibiotic activity against methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* by *Turnera ulmifolia* L. BMC Complementary and Alternative Medicine. 2009;9(13):113-53.
12. Matos FJA. Introdução à Fitoquímica Experimental. 2.º Ed. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 1997.
13. Dourado RS. Isolamento de compostos secundários em extratos de caules e folhas de *Hypericum cordatum* (Vell. Conc.) N. Robson (Clusiaceae). São Paulo: Instituto de Botânica da Secretaria do Meio Ambiente do Estado de São Paulo; 2006.
14. Berg JMT, Lubert J. Bioquímica, 6.º Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
15. Kumari K, Augusti K. Lipid lowering effect of S- methyl cysteine sulfoxide from *Allium cepa* Linn in high cholesterol diet fed rats. J Ethnopharmacol. 2007;109(3):367-71.
16. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's worth (*Hypericum perforatum* L.): a review of chemistry, pharmacology and chemical properties. Pharmacology & Pharmacy. 2001;53(5):583-600.
17. Tsuchiya H, Sato M, Miyazaki T, Fujiwara S, Tannigaki S, Ohyama M, et al. Comparative study on the antibacterial Activity of phytochemical flavanones against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Ethnopharmacol. 1996;50(1):27-34.
18. Trueba GP. Los flavonoides: antioxidantes o prooxidantes. Rev Cubana Invest Bioméd. 2003;22(1):112-20.
19. Ho KY, Tsai CC, Huang JS, Chen CP, Lin TC, Lin CC. Antimicrobial activity of tannin components from *Vaccinium vitis-idaea* L. J Pharm Pharmacol. 2001;53(2):187-91.
20. Simões M, Bennett RN, Rosa EAS. Understanding antimicrobial activities of phytochemicals against multidrug resistant bacteria and biofilms. Nat Prod Rep. 2009;26(6):746-57.
21. Ferreira FS, Brito SV, Costa JGM, Alves RRN, Coutinho HDM, Almeida WO. Is the body fat of lizard *Tupinambis merianae* effective against bacterial infections. J Ethnopharmacol. 2009;126(2):233-7.
22. Matias FFE, Santos AK, Almeida ST, Costa MGJ, Coutinho MDH. Atividade antibacteriana *In vitro* de *Croton campestris* A., *Ocimum gratissimum* L. E *Cordia verbenácea* DC. Rev Bras Biociênc. 2010;8(3):294-8.
23. Veras HNH, Santos IJM, Santos ACB, Fernandes CN, Matias EFF, Leite GO et al. Comparative evaluation of antibiotic and antibiotic modifying activity of quercetin and isoquercetin *in vitro*. Current Topics in Nutraceutical Research. 2011;9(1/2):25-30.
24. Coutinho MDH, Silva I, Freitas AM, Gondim LFNC, Andrade CJ. Análise físico-química e avaliação antimicrobiana do fruto cambuí *Myrciambutiflora*. Revista Biol Farm. 2013;9(1):96-103.
25. Herrera AFC, Garcia RRO. Evaluación de la inhibición del crecimiento de cinco cepas bacterianas patógenas por extracto acuoso de: *Allium sativum*, *Allium fistulosum* y *Allium cepa*: estudio preliminar in vitro. Revista Bistua. 2007;5(2):68-79.

26. Betoni JEC, Mantovani RP, Barbosa LN, Distasi LC, Fernandes JA. Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on *Staphylococcus aureus* diseases. *Revista Memórias Instituto Oswaldo Cruz*. 2006;110(4):387-90.
27. Kumar AS, Venkateshwaran K, Vanith J, Saravanan VS, Ganesh M, Vasudevan M, et al. Synergistic activity of methanolic extract of *Thespesiapopulnea* (Malvaceae) flowers with oxytetracycline Bangladesh. *J Ethnopharmacol*. 2009;4(28):13-6.
28. Maia RR, Pereira SVM, Albuquerque LCA, Pereira FP, Costa MRM. Estudos do Efeito Antimicrobiano do Extrato da Goiabeira (*Psidium guajava* LINN) sobre *Staphylococcus aureus* Multirresistente. *Rev. ACSA*. 2009;5(1):36-40.
29. Tintino RS, Guedes MMG, Cunha BAF, Santos AKK, Matias FFE, Braga MBFM, et al. Avaliação *in vitro* da Atividade Antimicrobiana e Moduladora Dos Extratos Metanólico e Hexânico De Bulbo *Costus arabicus*. *Biosci. J*. 2013;29(3):732-8.
30. Helander IM, Alakom IHL, Latva KK, Mattila ST, Pol I, Smid EJ, et al. Characterization of the Action of Selected Essential Oil Components of Gram-Negative Bacteria. *J. Agric. Food Chem*. 1998;46(9):3590-95.
31. Wagner H, Ulrich GM. Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. *Phytomedicine*. 2009;16(2-3):97-10.